

# LA GÉNÉTIQUE DES MIGRAINES : des canaux ioniques aux polymorphismes de nucléotide ?

A. FUMAL (1), J. SCHOENEN (2)

**RÉSUMÉ :** Les connaissances sur l'étiopathogénie de la migraine ont pris un essor considérable ces dix dernières années notamment grâce à la génétique. Dans la migraine hémiplegique familiale (MHF), la découverte de mutations dans le gène CACNA1A (19p13), codant la sous-unité  $\alpha 1A$  du canal calcique neuronal P/Q voltage-dépendant (MHF1) et récemment de mutations du gène ATP1A2 (1q21-23), codant pour la sous-unité  $\alpha 2$  de la pompe ionique Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase (MHF2), a focalisé l'attention sur les canaux ioniques du système nerveux central et permis de mieux comprendre la physiopathologie de la MHF. Le dysfonctionnement de ces canaux entraîne des modifications de l'excitabilité neuronale (à la base de la "dépression envahissante"), de la neurotransmission chimique et, par voie indirecte, du métabolisme neuronal. Il peut aussi être la cible de nouvelles approches thérapeutiques, ce qui souligne l'importance des avancées génétiques dans la MHF pour les formes fréquentes de migraine, celles avec et sans aura. En effet, une série d'arguments indirects provenant d'études de sites de liaison génétique, de la transmission neuro-musculaire, des fonctions cérébelleuses, de l'excitabilité et du métabolisme neuronal et de l'effet de certains traitements médicamenteux suggèrent que les canaux ioniques jouent aussi un rôle pathogénique dans certaines formes de migraine avec aura. Chez la majorité des patients, cependant, ils ne sont sans doute pas les seuls responsables de la maladie, puisque dans les formes fréquentes de migraine le profil génétique paraît bien plus complexe, faisant intervenir une série de polymorphismes de nucléotide. Le défi de la prochaine décennie est d'établir des corrélations entre le génotype et le phénotype des migraineux, ce qui nécessite des analyses génétiques plus nombreuses et plus ciblées, mais aussi un affinement du phénotype en y incluant notamment des données neurophysiologiques et métaboliques.

## INTRODUCTION

Les migraines sont des céphalées primaires qui remplissent des critères de diagnostic précis définis par la Société Internationale des Céphalées dans la 2ème édition de la Classification Internationale des Céphalées (1) (ICHD-II) (Cephalalgia 2004; www.i-h-s.org). Les formes de migraine les plus prévalentes sont la migraine sans aura ( $\pm 16\%$  de la population générale) et la migraine avec aura ( $\pm 4\%$ ) (2). L'étiopathogénie des migraines est loin d'être élucidée, même si les données physiopathologiques se sont multipliées durant la dernière décennie. Leur caractère familial est connu depuis longtemps, mais ce n'est que depuis quelques années que les migraines sont entrées de plain-pied dans l'ère

## GENETICS OF MIGRAINES: FROM IONIC CHANNELS TO SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS ?

**SUMMARY :** Our knowledge about migraine pathogenesis has increased exponentially over the last decade and this greatly due to the advances in genetics. In familial hemiplegic migraine (FHM), the findings of mutations in the CACNA1A gene (19p13), coding for the pore-forming subunit ( $\alpha 1A$ ) of neuronal voltage-dependent P/Q-type calcium channels (FHM1), and in the ATP1A2 gene (1q21-23), encoding the  $\alpha 2$ -subunit of the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase ionic pump (FHM2) have focused attention on central nervous system ionic channels and helped to better understand FHM pathophysiology. A dysfunction of these channels modifies neuronal excitability (favouring spreading depression), chemical neurotransmission and, indirectly, neuronal metabolism. These channels may represent targets for novel anti-migraine drugs, which underscores their importance for the frequent forms of migraine (without or with aura). Studies of gene associations, neuromuscular transmission, cerebellar functions, neuronal excitability and metabolism and certain drug effects suggest indeed that ionic channels play a pathogenic role in migraine with aura patients. However, in the majority of patients they are probably not the sole culprit, since most of the frequent forms of migraine seem to have a more complex genetic predisposition based on a number of single nucleotide polymorphisms.

The challenge for the next decade is to establish correlations between the geno- and the phenotype of migraine patients which needs more frequent and focused genetic studies and a more precise phenotype, based on clinical as well as on neurophysiological and metabolic data.

**KEYWORDS :** Review - Genetics - Migraine - Genotype-phenotype correlations

génétique. Tout a débuté avec la découverte d'un site de liaison sur le chromosome 19 dans la migraine hémiplegique familiale (MHF) (3), suivie par l'identification du gène muté (4). Depuis lors, les études génétiques se multiplient, mais également les études tentant de préciser le rôle précis que pourraient jouer les anomalies génétiques dans la cascade physiopathologique des migraines (5). Nous nous focaliserons ici sur le rôle des canaux ioniques du système nerveux, tout en résumant les autres données génétiques et les spécificités des migraines dans la recherche de corrélations entre géno- et phénotype.

## POURQUOI LES ÉTUDES GÉNÉTIQUES DANS LES MIGRAINES SONT-ELLES DIFFICILES ?

Les techniques de génétique épidémiologique et surtout moléculaire ne cessent de progresser et de plus en plus le génome humain est balayé dans sa totalité à la recherche de mutations responsables de maladies. Dans les migraines les études génétiques doivent faire face à plusieurs

(1) Assistant, (2) Professeur, Services de Neurologie et Neuroanatomie, Unité de Recherche sur les Céphalées, ULg.

TABLEAU I  
LES DIFFÉRENTES FORMES DE MIGRAINE SELON L'INTERNATIONAL  
CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS, 2ND EDITION (ICHD-II)

1.1.	Migraine sans aura (MO)
1.2.	Migraine avec aura (MA)
1.2.1.	Aura typique avec céphalée migraineuse
1.2.2.	Aura typique avec céphalée non-migraineuse
1.2.3.	Aura typique sans céphalée
1.2.4.	Migraine hémiplégique familial(MHF )
1.2.5.	Migraine hémiplégique sporadique
1.2.6.	Migraine basilaire
1.3.	Syndromes périodiques de l'enfance
1.4.	Migraine rétinienne
1.5.	Complications de la migraine
1.5.1.	Migraine chronique
1.5.2.	Etat de mal migraineux
1.5.3.	Aura persistante sans infarctus
1.5.4.	Infarctus migraineux
1.5.5.	Crises épileptiques déclenchées par la migraine
1.6.	Migraine probable

difficultés dont certaines sont directement liées aux caractéristiques cliniques de ces affections.

1) Le diagnostic de migraine est uniquement basé sur des critères cliniques anamnestiques. Il n'y a aucun marqueur biologique spécifique.

2) La migraine se présente sous une série de facettes cliniques différentes qui peuvent d'ailleurs co-exister ou se succéder chez un même sujet (tableau I). Le fait de savoir si migraines sans aura et avec aura sont deux expressions cliniques de la même affection ou si, au contraire, elles ont des pathogénies différentes, reste toujours discuté.

3) Des crises migraineuses peuvent être symptomatiques d'une autre affection, comme par exemple une mitochondriopathie (6) (MELAS pour "Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes"), une artériopathie cérébrale (7) (p. ex. le CADASIL pour "Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy"), ou encore un syndrome des anti-phospholipides (8).

4) La gravité des migraines et le handicap qu'elles entraînent sont très variables d'un sujet à l'autre. Les études génétiques réalisées sur une large échelle tiennent rarement compte de cette hétérogénéité clinique.

5) La grande prévalence de la migraine peut conduire par chance à des résultats faussement positifs dans les études d'agrégation familiale.

6) Enfin, l'âge de début des migraines est variable avec des extrêmes situés après 40 ans. Ceci peut poser problème dans les études où une population contrôle normale est comparée aux

migraineux, par exemple dans celle des polymorphismes de nucléotide unique.

### MIGRAINE HÉMIPLÉGIQUE FAMILIALE (MHF), LA 1<sup>ÈRE</sup> FORME DE MIGRAINE ASSOCIÉE À DES MUTATIONS SUR 1 GÈNE.

Parmi les formes rares de migraine, la migraine hémiplégique familiale (MHF) occupe une position stratégique car elle a permis l'éclosion des recherches génétiques en migraine, étant sans doute le seul type de migraine où des mutations dans un seul gène sont responsables de la maladie (monogénique).

La MHF se distingue de la migraine avec aura classique par l'association d'un déficit moteur unilatéral associé à au moins des autres symptômes de l'aura migraineuse classique (trouble visuel, sensitif ou de la parole) et la présence d'au moins 1 parent du 1<sup>er</sup> ou du 2<sup>ème</sup> degré atteint de la même maladie. La phase de l'aura dure de 1 à 2 heures et est suivie par la céphalée migraineuse. Aucun trouble neurologique de l'aura ne dure plus de 24 heures. Chez 1/3 des sujets, au moins une fois dans leur vie, la crise peut s'accompagner de confusion, voire même de coma, avec hémiplégie prolongée, fièvre et méningisme. Certains patients développent des anomalies neurologiques entre les crises, le plus souvent un nystagmus et une ataxie cérébelleuse (9). Il est important de noter que des formes sporadiques de migraine hémiplégique ont été décrites (10).

En 1993, un site de liaison sur le bras court du chromosome 19 (19p13) fut découvert pour la 1ère fois dans la MHF. Il se trouvait juste à côté du gène responsable du CADASIL (11). En 1996, le gène "migraineux" fut identifié comme le CACNA1A codant la sous-unité  $\alpha 1A$  d'un canal calcique voltage-dépendant de type P/Q. En 1997, un 2<sup>ème</sup> gène fut localisé sur le chromosome 1q21-23 (12); il vient d'être identifié comme l'ATP1A2, codant pour la sous-unité  $\alpha 2$  de la pompe ionique Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase (13). Le CACNA1A est impliqué dans 50-70% des familles MHF (MHF1) et dans toutes les familles MHF avec signes cérébelleux permanents (9, 12, 14). L'ATP1A2 est muté dans 10-20% des familles MHF (MHF2) (13). Il reste dès lors 20-30% de familles MHF qui ne sont liées à aucun de ces 2 gènes, ce qui suggère qu'il existe au moins encore un autre gène responsable de la maladie.

## 1. BIOLOGIE MOLÉCULAIRE ET RÔLE FONCTIONNEL DES CANAUX IONIQUES

### *Les canaux calciques P/Q.*

Les canaux calciques voltage-dépendants sont de grandes protéines multimériques localisées au sein de la membrane neuronale. Chaque canal est formé d'une sous-unité principale  $\alpha 1$  à 4 domaines transmembranaires associée à 4 sous-unités auxiliaires:  $\alpha 2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , et  $\delta$  (il existe au moins 10 gènes codant pour des sous-unités  $\alpha 1$  distinctes (CACNA1A, B, C, D, E, F, G, H, I et S) (15). Suivant le type de sous-unité  $\alpha 1$ , le canal calcique possède des propriétés pharmacologiques et cinétiques différentes. Le CACNA1A comprend 47 exons. La sous-unité  $\alpha 1A$  pour laquelle il code, se retrouve dans les canaux de type P/Q (Cav2.1 dans la nouvelle nomenclature internationale) qui sont exprimés au niveau neuronal mais également à la jonction neuromusculaire (16). La fonction principale des canaux P/Q est de contrôler la libération de neurotransmetteurs à partir des terminaisons synaptiques et l'excitabilité neuronale (15).

### *La pompe ionique Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase.*

La Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase est composée de 3 sous-unités hétéromériques: la sous-unité  $\alpha$  (composante catalytique), la sous-unité  $\beta$  (composante régulatrice) et la sous-unité  $\gamma$  (dont la fonction reste encore inconnue). La sous-unité  $\alpha$  qui permet l'hydrolyse de l'ATP couplée à la sortie d'ions Na<sup>+</sup> et l'entrée d'ions K<sup>+</sup> dans la cellule, est elle-même subdivisée en 4 isoformes. La sous-unité  $\alpha 2$  pour laquelle code le gène ATP1A2, est exprimée de façon ubiquitaire. Chez la souris, elle est présente dans les neurones du système nerveux central à la fin de la gestation et durant la période néonatale précoce alors qu'elle est plutôt retrouvée dans les astrocytes à l'âge adulte (17). La pompe ionique Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase permet de maintenir un gradient électrochimique en sodium et potassium de part et d'autre de la membrane cellulaire et donc une excitabilité normale (18).

## 2. GÉNOTYPES ET PHÉNOTYPES CLINIQUES

### *Les canaux calciques P/Q.*

Jusqu'à ce jour 15 mutations différentes y ont été décrites dans 31 familles (24 familles atteintes de MHF1 avec signes cérébelleux et 7 de MHF1 pure) et dans 2 cas sporadiques de migraine hémiplégique avec signes cérébelleux (voir Ducros et al. pour une revue, 19). Cinq de ces mutations sont récurrentes, c.à.d. qu'elles ont été retrouvées dans au moins 2 familles dif-

férentes. La mutation la plus fréquente est T666M, détectée dans 12 familles et dans un cas sporadique (19). Les 15 mutations décrites provoquent une substitution d'un des 2550 acides aminés constituant la protéine  $\alpha 1A$ . Neuf des 15 mutations sont associées à des symptômes cérébelleux.

Des mutations du CACNA1A ont également été retrouvées dans deux autres affections neurologiques autosomiques dominantes (4, 20): l'ataxie épisodique de type 2 (AE2) et l'ataxie spinocérébelleuse de type 6 (ASC6). L'AE2, comme la MHF, est une affection neurologique paroxystique se caractérisant par des attaques récurrentes d'instabilité majeure associée à des difficultés de coordination et des nausées. Les crises peuvent être provoquées par l'exercice ou l'émotion et durent de 15 minutes à plusieurs heures. L'acétazolamide est un traitement préventif efficace dans la plupart des cas. L'examen neurologique révèle souvent en période intercritique des signes cérébelleux modérés (nystagmus et/ou ataxie). Les mutations identifiées dans l'AE2 sont nombreuses depuis le travail initial d'Ophoff et al. (4) et ont pour conséquence une protéine codée tronquée. L'ASC6 est une atteinte cérébelleuse progressive se caractérisant par l'apparition à l'âge adulte d'une ataxie statique et cinétique. Elle est liée à des expansions du triplet CAG au sein de l'exon 47 du gène CACNA1A (extrémité 3').

### *La pompe ionique Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase*

Récemment De Fusco et al. (13) ont découvert deux mutations dans le gène ATP1A2 dans deux familles italiennes (14) atteintes de MHF. Ce gène correspond au locus q21-23 identifié depuis plusieurs années sur le chromosome 1 et caractérise désormais la MHF2. Ceci a rapidement été suivi par l'identification de plusieurs autres mutations de l'ATP1A2 et le phénotype lié à ces mutations s'est compliqué. Dans une famille hollandaise (21) et dans des familles italiennes (22), une épilepsie est associée à la MHF. Si les crises épileptiques des patients italiens n'ont pas été décrites en détail, il s'agissait dans le cas des Hollandais de convulsions infantiles bénignes familiales, c.à.d. d'une forme rare et bénigne d'épilepsie autosomique dominante, caractérisée par des convulsions non fébriles commençant vers l'âge de 3 à 12 mois et disparaissant après un an. Une famille très intéressante de MHF2 avec une nouvelle mutation sur l'ATP1A2 a fait l'objet d'une étude italo-belge (23). Dans cette famille, la plupart des membres ont une migraine de type basilaire (aura associant vertiges, diplopie et paresthésies bilaté-

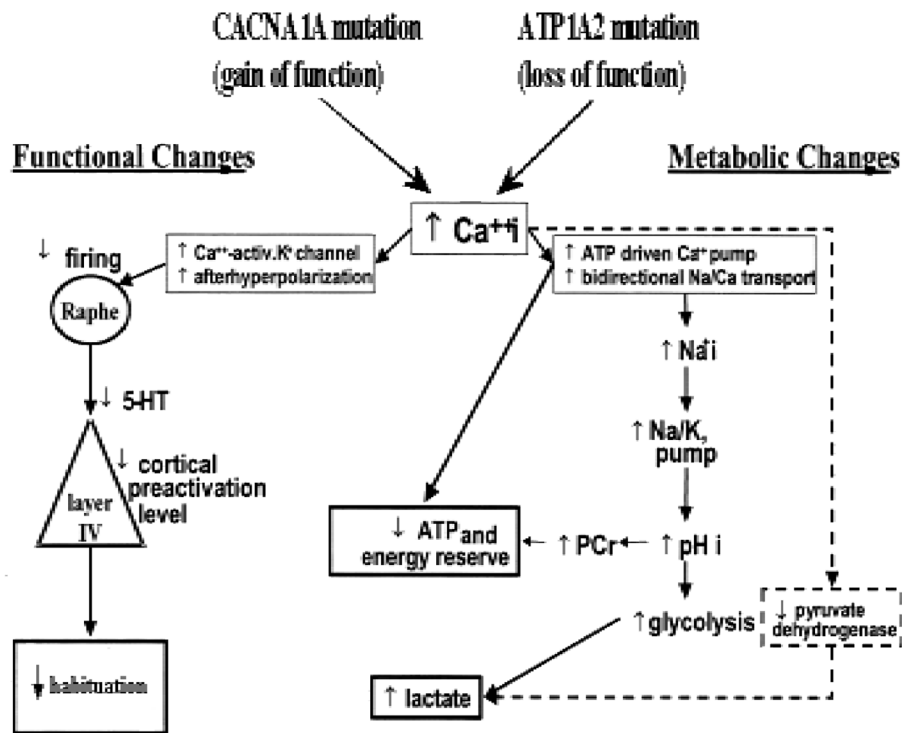


Figure 1. Conséquences fonctionnelles et métaboliques hypothétiques des mutations des gènes CACNA1A et ATP1A2 (adapté de Sappey-Marinié et al. (30)).

rales) et non pas une migraine hémiplegique typique. De plus, certains d'entre eux présentent des pertes de connaissance prolongées après traumatisme crânien mineur et d'autres une migraine sans aura. Ce dernier point mérite plus particulièrement d'être épinglé, car il suggère pour la 1<sup>ère</sup> fois qu'une mutation génétique peut être associée à un phénotype clinique qui est celui des formes les plus fréquentes de migraine. Jusqu'à ce jour, il n'y a pas de familles publiées de MHF2 associée à une ataxie.

### 3. CONSÉQUENCES FONCTIONNELLES DES MUTATIONS

#### Les canaux calciques P/Q

Les conséquences fonctionnelles de plusieurs des mutations du gène CACNA1A ont été caractérisées *in vitro*. Elles paraissent complexes : certaines mutations produisent un gain de fonction, d'autres une perte de fonction ou encore une instabilité fonctionnelle (24-26). Des mutations responsables d'anomalies fonctionnelles différentes pourraient dès lors entraîner des phénotypes cliniques similaires. Certaines mutations pourraient induire une augmentation du taux de calcium intracellulaire ( $\text{Ca}^{2+}_i$ ), mais aussi diminuer la densité des canaux fonctionnels (27). L'augmentation du taux de  $\text{Ca}^{2+}_i$  peut favoriser l'apparition d'une "dépression enva-

hissante" (ou "cortical spreading depression") (28). Cette dernière est responsable des phénomènes neurologiques de l'aura migraineuse et dans des modèles expérimentaux chez l'animal (29) elle est capable d'activer le système trigémino-vasculaire et ainsi de déclencher la douleur migraineuse. L'augmentation de  $\text{Ca}^{2+}_i$  pourrait aussi augmenter l'hyperpolarisation qui suit le potentiel d'action (AHP) par l'activation de canaux potassiques calcium-dépendants ce qui réduit la fréquence de décharge de certains neurones (fig. 1). Finalement, elle peut aussi perturber le métabolisme mitochondrial, réduire la réserve d'ATP et favoriser une alcalose intracellulaire avec accumulation de lactate, comme cela a été démontré par spectroscopie en résonance magnétique nucléaire (MRS) dans l'ataxie épisodique de type 2 (30) (fig. 1).

Plusieurs souris mutantes naturelles portent des mutations du gène CACNA1A (voir Pietrobon) (31, pour une revue) : les souris tottering, leaner, rolling Nagoya et rocker. Elles présentent des phénotypes divers, notamment caractérisés par des manifestations paroxystiques comme épilepsie ou myoclonies, ainsi qu'une ataxie. Elles ont différentes anomalies anatomiques dont une arborisation anormale des cellules de Purkinje, une migration anormale des grains cérébelleux et des anomalies du locus coeruleus.

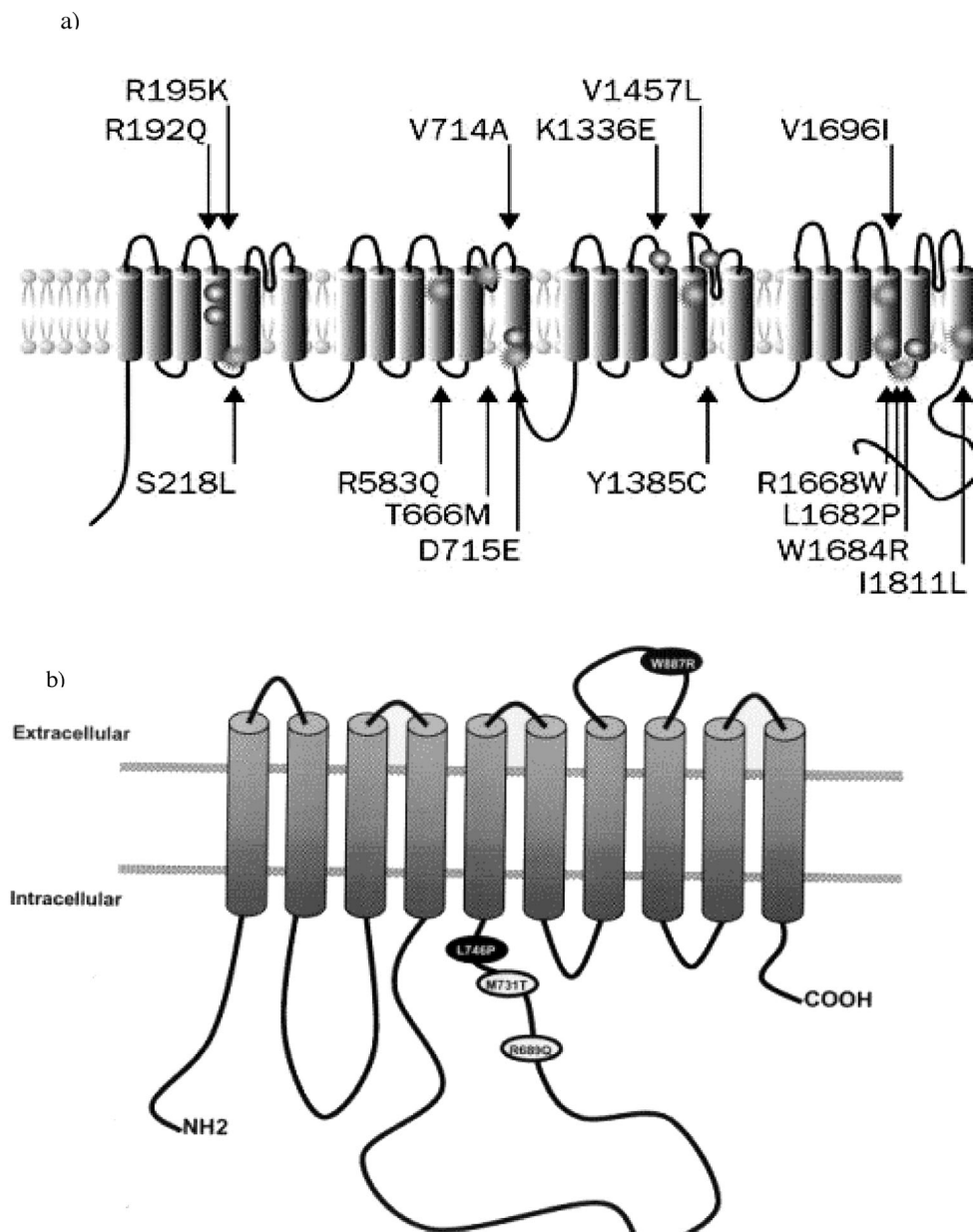


Figure 2.

a) Mutations dans le gène CACNA1A responsables de la migraine hémiplegique familiale de type 1. Une structure schématique de la sous-unité  $\alpha 1A$  du canal calcique voltage dépendant P/Q est représentée avec les 15 mutations connues jusqu'à ce jour. Reproduit d'après et avec l'autorisation de Ducros et al (19).

b) Mutations dans le gène ATP1A2 responsable de la migraine hémiplegique familiale de type 2. Une structure schématique de la sous-unité  $\alpha 2$  de la Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ATPase est représentée avec les 4 mutations décrites dans la littérature. Reproduit d'après et avec l'autorisation de van den Maagdenberg et al (21).

Cette dernière anomalie ne manque pas d'intérêt si l'on garde à l'esprit que des études en tomographie à émission de positons (TEP) ont montré pendant la crise de migraine un hypermétabolisme dans la portion dorso-latérale du tronc cérébral supérieur qui comprend le locus coeruleus (32). Chez la souris tottering la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire est perturbée (16). Des souris invalidées pour le gène CACNA1A ont été produites. Elles se caractérisent dès la nais-

sance par une ataxie et une dystonie sévères, mais ne restent en vie que quelques jours. Plus récemment des souris "knock-in" pour certaines des mutations du CACNA1A rencontrées dans la MHF1 ont été produites. Les souris transgéniques porteuses de la mutation R192Q sont viables et leurs canaux P/Q présentent un gain de fonction ce qui abaisse le seuil pour la "dépression envahissante" et augmente sa vitesse de propagation (33).

### *La pompe ionique Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase.*

Les mutations de l'ATP1A2 semblent s'accompagner d'une perte de fonction de la pompe Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase (13), ce qui entraîne une augmentation des concentrations extracellulaires de K<sup>+</sup> et peut dès lors faciliter la "dépression envahissante" (34). Un dysfonctionnement de la pompe Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> peut aussi augmenter les concentrations intracellulaires de Ca<sup>2+</sup> via l'augmentation des échanges Na<sup>+</sup>- Ca<sup>2+</sup> ce qui entraînera des conséquences fonctionnelles semblables à celles déterminées par les mutations de CACNA1A (voir ci-dessus).

## **LES MIGRAINES FRÉQUENTES (MA ET MO) SONT-ELLES DES CANALOPATHIES CENTRALES ?**

Les migraines, tous sous-types confondus, ont certaines similitudes cliniques avec des maladies des canaux ioniques périphériques, telles que les myotonies et les paralysies périodiques, ou centrales comme certaines épilepsies: caractère paroxystique, déclenchement par le stress ou des facteurs métaboliques, amélioration possible avec l'âge... La MHF dans laquelle des mutations de gènes codant pour des canaux ioniques centraux ont été découvertes, se situe toutefois à l'autre extrême du spectre clinique des migraines par rapport à la migraine sans aura, qui est de loin la forme la plus prévalente de migraine. La question de savoir si les formes communes de migraine sont des canalopathies centrales, bien que soulevée dès la découverte des anomalies génétiques dans la MHF, est loin d'être résolue d'autant que jusqu'ici aucun gène muté n'y a été identifié. Il est en fait rapidement apparu que la génétique des formes communes de migraine est bien plus polymorphe et complexe. Nous examinerons ci-dessous les arguments directs et indirects qui suggèrent que les canaux ioniques pourraient néanmoins y jouer un rôle important.

### *1. LES PREUVES DU RÔLE DES GÈNES CACNA1A ET ATP1A2*

L'implication du gène CACNA1A dans les migraines avec ou sans aura a été analysée par plusieurs études de liaison et d'association génétiques avec des résultats contradictoires (35-36). Sauf chez de rares sujets qui font partie d'une famille atteinte de MHF1 et présentent des crises de migraine sans aura (37), aucune mutation du gène n'a pu être identifiée. L'ensemble des données suggère que CACNA1A n'est pas un gène de susceptibilité majeur dans les formes communes de migraine (19). Ceci pourrait s'expli-

quer par le fait que des mutations n'y sont retrouvées que dans 40 % des formes pures de MHF1 sans signes cérébelleux. Les gènes autres que CACNA1A pourraient donc être de meilleurs candidats pour la migraine avec (ou sans) aura, ce qui reste à démontrer (38).

Le gène ATP1A2 pourrait être un candidat pour les formes fréquentes de migraine, d'autant que des mutations y ont été découvertes dans une forme non hémiplégique de migraine avec aura, la migraine de type basilaire (23). Todt et al. (39) n'ont toutefois trouvé ni mutation de l'ATP1A2 dans une étude de 45 familles de migraine avec aura visuelle, ni association avec deux des polymorphismes de l'ATP1A2 dans une étude comparative de 200 migraineux et de 200 sujets sains.

### *2. LES ARGUMENTS INDIRECTS EN FAVEUR DU RÔLE DES CANAUX IONIQUES*

#### *Nociception et canaux calciques*

Les études démontrant le rôle des canaux calciques dans les centres nerveux qui contrôlent la nociception apportent des arguments indirects en faveur de leur intervention dans la migraine (voir Pietrobon et al. (40) pour une revue). Des canaux calciques, dont 30 à 40% de type P/Q, ont été identifiés dans la substance grise péri-aqueducule (SGP), le raphé dorsal et médian, des structures connues pour leur rôle éminent dans le contrôle central de la douleur. Ces canaux P/Q contribuent à la régulation de la décharge neuronale des neurones du raphé. Dans un modèle animal d'activation du système trigémino-vasculaire, bloquer les canaux P/Q dans la SGP ventrolatérale accentue l'activation des nocicepteurs secondaires dans le noyau spinal du trijumeau, démontrant leur rôle dans le système inhibiteur descendant de douleur trigéminal (41). De même, des études in vivo (42) ont montré que l'administration d'alpha-eudesmol, un bloqueur des canaux P/Q, inhibe l'activation du système trigémino-vasculaire.

#### *Les anomalies cérébello-vestibulaires*

Puisque les canaux calciques de type P/Q sont exprimés abondamment dans le cervelet et que des formes de MHF1 s'accompagnent de signes cérébelleux, nous avons réalisé une analyse opto-électronique du mouvement doigt-nez, test sémiologique classique en Neurologie, à la recherche d'une ataxie cérébelleuse cinétique subclinique (43). Cette étude a montré que les groupes de migraineux avec et sans aura présentent en moyenne une hypermétrie infra-clinique qui est, comme dans les syndromes cérébelleux,

aggravée par l'augmentation de la charge pondérale du bras. Une étude finlandaise récente (44) a confirmé ces résultats en montrant dans les migraines avec et sans aura une atteinte cérébello-vestibulaire infraclinique par une batterie de tests neuro-otologiques : vidéo-oculographie, électroystagmographie, posturographie statique et audiométrie.

Il est intéressant de noter que de nombreux patients migraineux présentent en période intercritique des épisodes de vertiges et d'instabilité (45-46); ces anomalies sont plus fréquentes dans la migraine avec aura, où l'influence génétique est plus marquée (47).

#### *Excitabilité neuronale et déficit d'habituation*

L'électrophysiologie démontre un fonctionnement cortical anormal chez les migraineux en période intercritique. Ainsi, durant une stimulation répétitive, le traitement de l'information corticale est caractérisé par un déficit d'habituation, que ce soit pour les potentiels évoqués visuels, auditifs, somato-sensitifs ou les potentiels cognitifs (voir Schoenen et al. 2003 (48) pour une revue complète). L'origine précise de ce déficit d'habituation n'est pas connue mais il a un caractère familial et pourrait représenter un marqueur de vulnérabilité endophénotypique. Sachant que le niveau d'excitabilité des cortex sensoriels est modulé par les afférences aminergiques sous-corticales, une modification de la fréquence de décharge des neurones sérotoninergiques du raphé pourrait expliquer ces anomalies électrophysiologiques (voir étude en TEP décrite ci-dessus). Une telle modification peut être entraînée par un dysfonctionnement des canaux calciques voltage-dépendants qui sont capables de modifier l'excitabilité neuronale et la fréquence de décharge par le biais de modifications du taux de  $Ca^{2+}$  i (Fig. 1) (5).

#### *Métabolisme neuronal et canaux ioniques*

Comme signalé plus haut, les mutations de CACNA1A dans l'AE2 peuvent perturber le métabolisme et provoquer une augmentation de lactate (30). Sandor et al. (49) ont trouvé par spectroscopie en résonance magnétique de l'hydrogène (1H-SRM) un taux de base anormalement élevé de lactate dans le cortex visuel de patients migraineux avec aura visuelle et une élévation excessive durant une stimulation visuelle prolongée dans des cas de migraine avec aura neurologique complexe. Il n'est pas possible au stade actuel de déterminer si ces anomalies du lactate sont dues au déficit d'habituation ou à un défaut du métabolisme mitochondrial. Ambrosini et al. (50) ont montré une augmentation des taux

cérébelleux en myo-inositol chez des migraineux avec aura dans une étude utilisant la 1H-SRM. Ceci concorde avec des résultats similaires (51) chez des patients présentant une MHF1 (CACNA1A). Le taux de myo-inositol variant avec la disponibilité du calcium, son augmentation dans le cervelet pourrait signifier une rupture de l'homéostasie du  $Ca^{2+}$  i.

#### *Transmission neuro-musculaire et canaux ioniques*

La libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuro-musculaire après stimulation de l'axone moteur est sous la dépendance de canaux calciques P/Q (52). Nous avons dès lors recherché des anomalies discrètes de la transmission neuro-musculaire par électromyographie de fibre musculaire unique. Dans des sous-groupes de migraineux avec aura complexe et/ou prolongée, nous avons trouvé de telles anomalies (53-54), rapportées également chez un mutant du CACNA1A, la souris tottering (16) (voir plus haut). Ces anomalies sont normalisées chez les migraineux par un traitement par acétazolamide (55), un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui, en acidifiant le milieu, améliore la fonction des canaux calciques et s'est montré efficace dans le traitement de l'AE2 (56). Le fait qu'aucune mutation du gène CACNA1A n'ait encore été trouvée dans les formes communes de migraine suggère une atteinte plus subtile pouvant entraîner un dysfonctionnement des canaux calciques, p.ex. des modifications de leur cinétique résultant de polymorphismes géniques (5). Mais il faut savoir que la libération spontanée d'acétylcholine à la jonction neuro-musculaire est aussi modulée par la  $Na^+$ ,  $K^+$  ATPase (57), ce qui indique que des analyses de l'ATP1A2 méritent d'être réalisées chez les migraineux qui ont des anomalies à l'EMG de fibre musculaire unique.

### **LA GÉNÉTIQUE DES FORMES FRÉQUENTES DE MIGRAINE EST POLYMORPHE ET COMPLEXE**

Le consensus actuel est que les formes communes de migraine sont à transmission plus complexe, oligo- voire multigénique. Suite à différentes analyses génomiques, des liaisons à plusieurs loci ont été identifiées. En plus, la liste de polymorphismes d'un seul nucléotide trouvés avec une fréquence anormale dans les migraines ne cesse de s'allonger (voir Estevez et al. (58) pour une revue extensive).

TABLEAU II: GÉNOTYPES MIGRAINEUX (MHF : MIGRAINE HÉMIPLÉGIQUE FAMILIALE; MA : AVEC AURA; MO : SANS AURA)

ADN	Mutations	Polymorphisme	Linkage	Auteurs
Chromosome 19p13 (CACNA1A)	(n>15) MHF		MA>MO	Joutel et al. 1993 Ophoff et al. 1996 Ducros et al. 2001 Nyholt et al. 1998 May et al. 1995 Terwindt et al. 2001
Chromosome 19 Notch 3 («CADASIL»)	MA - prol.aura. 1 famille			Ceroni et al. 2000
Chromosome 1q21 (ATP1A2)	(n=2) MHF		MHF (1q21) MA,MO (1q31)	De Fusco et al. 2003 Ducros et al. 1997(1q21-23) Echene et al. 1999 Gardner & Hofman 1997(1q31) Lea et al.2002
Chromosome Xq24-28 Xp22 1q31 4q24 6p12-21 11q24 14q21-22 19p13	(non CACNA1A)		MA, MO MA,MO,MHF  MA MA, MO MA MO MA	Nyholt et al. 2000 Griffiths et al. 2001 Wieser et al. 2001 Lea et al. 2002 Wessman et al. 2002 Carlsson et al. 2002 Cader et al. 2003 Soragna et al. 2003 Jones et al. 2001
Dopamine D2 receptor		MA>MO		Peroutka et al.1997 Del Zompo et al. 1998
Dopamine β hydroxylase		MA, MO		Lea et al. 2000
Angiotensin conv. enz.		MA, MO		Paterna et al. 2000
Serotonin transporter		MA,MO		Ogilvie et al. 1998
Glutathione S-transferase		MO		Kusumi et al. 2003
Tumor necrosis factor β		MO		Martelletti et al. 2000
Interleukin 1 α		MA>MO		Rainero et al. 2002
MTHF reductase (C677T)		MA,MO MA		Kowa et al. 2000 Valle et al. 2003
Endothelin type A receptor (ETA-231 A/G)		MO, MA		Tzourio et al.2001
Insulin receptor (ch 19p13.3/2)		(n=5) MO,MA		McCarthy et al. 2002

### 1. LOCI CHROMOSOMIQUES ASSOCIÉS AUX MIGRAINES AVEC ET SANS AURA

Dans les formes fréquentes de migraines une association significative a été publiée avec des sites situés sur les chromosomes 1, 4, 6, 11, 14, 19 et X (tableau II) (références sur demande).

Notons que le locus identifié sur le chromosome 19 (19p13) est distinct du CACNA1A (38). Le locus du chromosome 1 (1q31) identifié dans une famille australienne de migraineux avec et sans aura (59), mais aussi dans une famille américaine atteinte de MHF (60), est quant à lui distinct de ATP1A2. Il n'est pas exclu que des gènes situés dans ces loci puissent

moduler l'expression des 2 gènes voisins impliqués dans la MHF (58).

### 2. POLYMORPHISMES DE NUCLÉOTIDES UNIQUES

Les SNP (ou single nucleotide polymorphisms) sont des variantes dans une paire de bases du génôme qui sont apparues à la suite d'une seule erreur de réplication de l'ADN survenue à un moment de l'existence de l'humanité. Ils atteignent environ 0,1% de la séquence complète des 3.109 paires de bases du génôme humain et sont d'autant plus fréquents qu'ils sont anciens. Ils peuvent induire des différences fonctionnelles de protéines cellulaires et l'on considère qu'une différence en SNP de 10% peut multiplier par 2 le risque de présenter un



trait génétique particulier, ce qui se traduit le plus souvent par une diminution de son seuil d'apparition.

Les polymorphismes trouvés plus fréquemment dans les migraines apparaissent dans le tableau II. Ils sont localisés dans les gènes du récepteur dopaminergique de type 2 (DRD2) et 4 (DRD4), de la glutathione-S-transférase (GST), du TNF- $\beta$ , de l'interleukine 1A (IL-1A), du transporteur de la sérotonine, de l'allèle C677T de la méthyl-tétrahydrofolate réductase (MTHFR), de la dopamine bêta hydroxylase (DBH), de l'allèle DD de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE-DD), de l'ABO pour l'alpha-1-antitrypsine, et de l'estérase-D. Il s'agit donc dans l'ensemble de protéines intervenant dans la neurotransmission, le métabolisme cellulaire, le contrôle vasomoteur et l'inflammation, c.à.d. de 4 fonctions qui à différents titres sont impliquées dans la physiopathologie des migraines.

Un autre polymorphisme de nucléotide unique a été retrouvé dans un gène du chromosome 19p13 codant pour un récepteur de l'insuline (61). Il n'influence pas la fonction de ce récepteur. Ceci signifie que ce polymorphisme entraîne des changements protéiques subtils qui, sous l'action de facteurs déclenchants appropriés, pourraient contribuer à la susceptibilité migraineuse, ou que les SNP sans modification de l'expression du gène ou de la fonction de son produit peuvent s'avérer être des leurres génétiques sans signification pathologique (58).

#### CONCLUSION : MODÈLE DU SEUIL GÉNÉTIQUE DE LA MIGRAINE

La découverte des mutations de CACNA1A et de ATP1A2 dans les migraines hémiplegiques familiales, formes rares, a ouvert de nouvelles perspectives pour la recherche dans les formes plus prévalentes de migraines et suggère que certaines d'entre elles pourraient être des canalopathies centrales. Au stade actuel, il n'y a aucun argument formel en faveur de cette hypothèse, mais un faisceau suggestif d'arguments indirects. Les formes de migraine avec aura neurologique complexe et/ou prolongée, en particulier, pourraient être liées à un dysfonctionnement de canaux ioniques centraux. Dès ce stade ceci peut avoir des implications thérapeutiques, puisque certains médicaments comme les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, qui sont efficaces dans des canalopathies centrales telles que l'ataxie épisodique de type 2, le sont aussi dans les migraines avec aura lorsqu'une anomalie subclinique de la transmission neuromusculaire peut y être démon-

trée, et que le topiramate, qui est entre autre capable d'inhiber l'anhydrase carbonique, a des effets prophylactiques plus marqués dans la migraine avec aura. Si jusqu'à présent la seule migraine monogénique connue est la MHF, de nombreux arguments plaident en faveur d'une atteinte des canaux ioniques centraux dans un sous-type de migraine avec aura.

Quoiqu'il en soit, l'anomalie génétique dans les formes fréquentes de migraine ne se limite pas aux gènes codant pour les canaux ioniques. Les nombreuses études récentes d'épidémiologie génétique indiquent que leur génotype est complexe et polymorphe. Différents gènes dits de susceptibilité et sans doute des polymorphismes de nucléotide unique déterminent si un individu développera une migraine et quelle en sera la sévérité, c.à.d. le "seuil migraineux". Ce seuil sera d'autant plus bas que la charge génétique est importante, mais il subira des fluctuations sous l'influence d'une série de facteurs internes (hormonaux, mentaux...) et environnementaux (stress psycho-social, conditions météorologiques...). L'objectif des traitements prophylactiques antimigraineux médicamenteux et non médicamenteux est de relever ce seuil. Il est probable qu'en dehors de la survenue de la maladie et de sa sévérité, d'autres aspects cliniques des migraines subissent une influence génétique : les facteurs déclenchants des crises, les signes prémonitoires, les caractéristiques de l'aura, la réponse aux traitements de la crise, la propension à développer une migraine chronique suite à la surconsommation de ces derniers, la co-morbidité notamment avec la dépression, la présence de céphalées intercritiques ou la réponse aux traitements de fond. Le défi des années à venir sera de mieux définir les différents génotypes migraineux et à les corrélés avec les phénotypes. Une analyse clinique plus affinée, mais aussi certains examens neurophysiologiques devraient contribuer à préciser ces derniers. Dès à présent, des particularités génétiques identifiées dans les formes fréquentes de migraine pourraient expliquer en partie l'efficacité de certains traitements prophylactiques : la grande prévalence de l'allèle DD de l'enzyme de conversion de l'angiotensine celle du lisinopril (62) et surtout du candesartan (63), la présence de l'allèle C677T de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) (64) celle de la riboflavine (65).

#### RÉFÉRENCES

1. International Headache Society.— The international classification of headache disorders. 2nd edition. *Cephalgia*, 2004, **24** (Suppl 1), 1-160.

2. Rasmussen BK.— Epidemiology of Headache. *Cephalalgia*, 2001, **21**, 774-777.
3. Joutel A, Bousser MG, Biouesse V, et al.— A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Gen*, 1993, **5**, 40-45.
4. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al.— Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell*, 1996, **87**, 543-552.
5. Sandor PS, Ambrosini A, Agosti R, Schoenen J.— Genetics of migraine: possible links to neurophysiological abnormalities. *Headache*, 2002, **42**, 365-377.
6. Pavlakis SG, Phillips PC, Di Mauro S, et al.— Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*, 1984, **16**, 481-488.
7. Verin M, Rolland Y, Landgraf F, et al.— New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, **59**, 579-585.
8. Cervera R, Piette JC, Font J, et al.— Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheumatol*, 2002, **46**, 1019-1027.
9. Ducros A, Denier C, Joutel A, et al.— The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 17-24.
10. Thomsen LL, Ostergaard E, Olesen J, et al.— Evidence for a separate type of migraine with aura: Sporadic hemiplegic migraine. *Neurology*, 2003, **60**, 595-601.
11. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al.— Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy maps to chromosome 19p12. *Nat Gen*, 1993, **3**, 253-259.
12. Ducros A, Joutel A, Vahedi K, et al.— Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-23 and evidence of further heterogeneity. *Ann Neurol*, 1997, **42**, 885-890.
13. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al.— Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Gen*, 2003, **33**, 192-196.
14. Marconi R, De Fusco M, Aridon P, et al.— Familial hemiplegic migraine type 2 is linked to 0.9Mb region on chromosome 1q23. *Ann Neurol*, 2003, **53**, 376-381.
15. Moreno Davilla H.— Molecular and functional diversity of voltage-gated calcium channels. *Ann NY Acad Sci*, 1999, **868**, 102-117.
16. Plomp JJ, Vergouwe MN, Van den Maagdenberg AM, et al.— Abnormal transmitter release at neuromuscular junctions of mice carrying the tottering alpha (1A) Ca<sup>2+</sup> channel mutation. *Brain*, 2000, **123**, 463-471.
17. Moseley AE, Lieske SP, Wetzel RK, et al.— Na, K-ATPase alpha2 isoform is expressed in neurons and its absence disrupts neuronal activity in newborn mice. *J Biol Chem*, 2003, **278**, 5317-5324.
18. Mobasher A, Avila J, Cozar-Castellano I, et al.— Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase isoenzyme diversity; comparative biochemistry and physiological implications of novel functional interactions. *Biosci Rep*, 2000, **20**, 51-91.
19. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG.— The genetics of migraine. *Lancet Neurology*, 2002, **1**, 285-293.
20. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen J, et al.— Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Gen*, 1997, **15**, 62-69.
21. Vanmolokot KR, Kors EE, Hottenga JJ, et al.— Novel mutations in the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol*, 2003, **54**, 360-6.
22. Casari G, Marconi R, de Fusco M, et al.— Haploinsufficiency of Na, K pump alpha2 subunit gene is responsible for familial hemiplegic migraine type 2. *Cephalalgia*, 2003, **23**, 575.
23. D'Onofrio M, Ambrosini A, Santorelli FM, et al.— A new mutation of the ATP1A2 gene in familial basilar migraine. *Cephalalgia*, 2004, **24**, 149.
24. Hans M, Luvisetto S, Williams ME, et al.— Functional consequences of mutations in the human alpha1A calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine. *J Neurosci*, 1999, **19**, 1610-1619.
25. Kraus RL, Sinnegger MJ, Glossmann H, et al.— Familial hemiplegic migraine mutations change alpha1A Ca<sup>2+</sup> channel kinetics. *J Biol Chem*, 1998, **273**, 5586-5590.
26. Kraus RL, Sinnegger MJ, Koschak A, et al.— Three new familial hemiplegic migraine mutants affect P/Q-type Ca(2+) channel kinetics. *J Biol Chem*, 2000, **275**, 9239-9243.
27. Tottene A, Fellin T, Pagnutti S, et al.— Familial hemiplegic migraine mutations increase Ca(2+) influx through single human Cav2.1 channels and decrease maximal Cav2.1 current density in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**, 13284-13289.
28. Kunkler PE, Kraig RP.— Calcium waves precede electrophysiological changes of spreading depression in hippocampal organ cultures. *J Neurosci*, 1998, **18**, 3416-3426.
29. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al.— Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*, 2002, **8**, 136-42.
30. Sappey-Mariniere D, Vighetto A, Peyron R, et al.— Phosphorus and proton magnetic resonance spectroscopy in episodic ataxia type 2. *Ann Neurol*, 1999, **46**, 256-259.
31. Pietrobon D.— Calcium channels and channelopathies of the central nervous system. *Mol Neurobiol*, 2002, **25**, 31-50.
32. Weiller C, May A, Limmroth V, et al.— Brainstem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*, 1995, **1**, 658-660.
33. Van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, et al.— A Cacna1 knockin mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron*, 2004, **41**, 701-710.
34. Kraig RP, Ferreira-Filho CR, Nicholson C.— Alkaline and acid transients in cerebellar microenvironment. *J Neurophysiol*, 1983, **49**, 831-850.
35. May A, Ophoff RA, Terwindt GM, et al.— Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum Genet*, 1995, **96**, 604-608.

36. Nyholt DR, Lea RA, Goadsby PJ, et al.— Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology*, 1998, **50**, 1428-1432.
37. Terwindt GM, Ophoff RA, van Eijk R, et al.— Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology*, 2001, **56**, 1028-1032.
38. Jones KW, Ehm MG, Pericak-Vance MA, et al.— Migraine with aura susceptibility locus on chromosome 19p13 is distinct from the familial hemiplegic migraine locus. *Genomics*, 2001, **78**, 150-154.
39. Todt U, Heinze A, Zumbroich V, et al.— Systematic analysis of the familial hemiplegic migraine gene ATP1A2 in migraine with aura. *Cephalalgia*, 2003, **23**, 662.
40. Pietrobon D, Striessnig J.— Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci*, 2003, **4**, 386-398.
41. Knight YE, Bartsch T, Kaube H, Goadsby PJ.— P/Q-type calcium-channel blockade in the periaqueducal grey facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine? *J Neurosci*, 2002, **22**, RC213.
42. Asakura K, Kanemasa T, Mibnagawa K, et al.— Eudesmol, a P/Q-type Ca<sup>2+</sup> channel blocker, inhibits neurogenic vasodilatation and extravasation following electrical stimulation of trigeminal ganglion. *Br Res*, 2000, **873**, 94-101.
43. Sandor PS, Mascia A, Seidel L, et al.— Subclinical cerebellar impairment in the common types of migraine: a three-dimensional analysis of reaching movements. *Ann Neurol*, 2001, **49**, 668-72.
44. Harno H, Hirvonen T, Kaunisto MA, et al.— Subclinical vestibulocerebellar dysfunction in migraine with and without aura. *Neurology*, 2003, **61**, 1748-1752.
45. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, et al.— The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology*, 2001, **56**, 436-441.
46. Neuhauser H, Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: a diagnostic challenge. *Cephalalgia*, 2004, **24**, 83-91.
47. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, et al.— Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol*, 1999, **45**, 242-246.
48. Schoenen J, Ambrosini A, Sandor PS, et al.— Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol*, 2003, **114**, 955-972.
49. Sandor PS, Dydak U, Schoenen J, et al.— MR-spectroscopic imaging during visual stimulation in subgroups of migraine with aura. *Cephalalgia*, 2004, in press.
50. Ambrosini A, Garreffa G, Colonnese C, et al.— Cerebellar myo-inositol concentrations are increased in migraine with aura on 1H-NMR spectroscopy: a possible indication of altered Ca<sup>2+</sup> homeostasis. *Cephalalgia*, 2003, **23**, 574.
51. Herzog J, Wilke M, Jurkat-Rott K, et al.— Elevated myo-inositol is indicative for altered Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the cerebellum of familial hemiplegic migraine patients linked to CACNA1A on chromosome 19p13. *J Neurol*, 2001, **248**, 445.
52. Westenbroek RE, Hoskins L, Catterall WA.— Localization of Ca<sup>2+</sup> channel subtypes on rat spinal motor neurons, interneurons, and nerve terminals. *J Neurosci*, 1998, **18**, 6319-6330.
53. Ambrosini A, de Noordhout AM, Alagona G, et al.— Impairment of neuromuscular transmission in a subgroup of migraine patients. *Neurosci Lett*, 1999, 276, 201-203.
54. Ambrosini A, Maertens de Noordhout A, Schoenen J.— Neuromuscular transmission in migraine: a single fiber EMG study in clinical subgroups. *Neurology*, 2001, **56**, 1038-1043.
55. Ambrosini A, Pierelli F, Schoenen J.— Acetazolamide acts on neuromuscular transmission abnormalities found in some migraineurs. *Cephalalgia*, 2003, **23**, 75-8.
56. Griggs RC, Moxley RT, LaFrance RA, et al.— Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. *Neurology*, 1978, **28**, 1259-64.
57. Krivoi II.— Mechanisms of the non-neurotransmitter actions of acetylcholine in the neuromuscular apparatus. *Neurosci Behav Physiol*, 2002, **32**, 149-156.
58. Estevez M, Gardner K.— Update on the genetics of migraine. *Human Genetics*, 2004, **114**, 225-235.
59. Lea RA, Shepherd AG, Curtain RG, et al.— A typical migraine susceptibility region localizes to chromosome 1q31. *Neurogenetics*, 2002, **4**, 17-22.
60. Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, et al.— A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Cell*, 1997, **87**, 607-617.
61. McCarthy LC, Hosford DA, Riley JH, et al.— Single-nucleotide polymorphism alleles in the insulin receptor gene are associated with typical migraine. *Genomics*, 2002, **78**, 135-149.
62. Schroder H, Stovner LJ, Helde G et al.— Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*, 2001, **322**, 19-22.
63. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al.— Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomised controlled trial. *JAMA*, 2003, **289**, 65-69.
64. Valle N, Oterino A, Bravo Y, et al.— 5'-10' methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism influences the risk for experiencing aura among migraineurs. *Cephalalgia*, 2003, **23**, 577.
65. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M.— Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*, 1998, **50**, 466-470.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Schoenen, Service de Neurologie, CHR Citadelle, Boulevard du 12ème de Ligne, 1, 4000 Liège. E-mail: jschoenen@ulg.ac.be